UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1952 N° 82

Contribution à l'Etude Clinique et Hématologique des Leucoses aiguës

(Trente-quatre cas observés dans la Clinique Médicale du Professeur TAPIE)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juillet 1952

PAR

Armand CASANOVAS

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

MEMBRES DU JURY

MM. TAPIE — *Président.*

GADRAT, DARDENNE, PONTONNIER — *Assesseurs.*

BAZEX — *Suppléant.*

TOULOUSE

Imprimerie FOURNIÉ

27, boulevard Riquet

1952

CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE CLINIQUE ET HÉMATOLOGIQUE DES LEUCOSES AIGUËS

(Trente-quatre cas observés dans la Clinique Médicale du Professeur TAPIE)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1952 N° 82

Contribution à l'Etude Clinique et Hématologique des Leucoses aiguës

(Trente-quatre cas observés dans la Clinique Médicale du Professeur TAPIE)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juillet 1952

PAR

Armand CASANOVAS

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Membres du Jury	MM. TAPIE		*Président.*
		GADRAT	*Assesseurs.*
		DARDENNE	
		PONTONNIER	
		BAZEX	*Suppléant.*

TOULOUSE
Imprimerie FOURNIÉ
27, boulevard Riquet

1952

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen	MM. LEFEBVRE
Assesseur	SOREL.
Doyens honoraires	GORSE - CALVET

Professeurs honoraires.

MM. RISPAL	MM. MERIEL	MM. RIBAUT
LAFFORGUE	VALLOIS	SERR

Professeurs.

Clinique de Neurologie et Psychiatrie	MM. RISER
Clinique médicale	TAPIE (N.)
Clinique obstétricale	GUILHEM
Physiologie	SOULA
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING
Physique biologique et médicale	BUGNARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER
Pathologie générale et Médecine expérimentale	SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE
Anatomie	LAZORTHES
Histoire Naturelle	DELAS
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.)
Pharmacie	CAUJOLLE
Pathologie interne et clin. des malad. de la tuberculose	MOREL
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale	ANDRIEU
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.)
Matière médicale	VINCENT
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL
Anatomie pathologique	FABRE (J.)
Clin. d'oto-rhino-laryngologie et de chir. maxillo-faciale	CALVET
Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Odonto-stomatologique	CADENAT
Chimie biologique	VALDIGUIE
Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES
Histologie et Embryologie	BROUSSY
Médecine sociale	BOUNHOURE
Thérapeutique	GADRAT
Pathologie chirurgicale	GRIMOUD
Clinique Odonto-Stomatologique	CADENAT
Professeur à titre personnel	BAISSET
Chimie pharmaceutique	BLANC

Professeurs sans Chaire.

Anatomie	M. COULOUMA

Maîtres de Conférences agrégés.

Anatomie	MM. POULHES
Histologie	BIMES
Sciences Naturelles	BOUISSET
Bactériologie	Mme ENJALBERT
Chimie biologique	MM. POLONOVSKI
Physique médicale	AUVERGNAT
Pharmacie	COUTURIER
Botanique	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie	M. RACINE (Ch. de f.)

Agrégés.

Médecine (MM. DARNAUD, GERAUD, DARDENNE, LAPORTE, Chirurgie BAUDOT.)	MM. RIEUNAU
	DIEULAFE
	DAMBRIN (P.)
Ophtalmologie	MM. DEODATI
Physique médicale	MARQUES
Obstétrique	PONTONNIER
O. R. L.	CLAUX
Urologie	LHEZ

Cours Complémentaires.

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. GUILHEM
Chimie biologique	DOUSTE-BLAZY
Chimie minérale	BLANC
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT
Dermatologie et Syphiligraphie	BAZEX
Législation pharmaceutique	BOUISSET
Tuberculose	MOREL
Chirurgie pulmonaire	DAMBRIN (P.)
Parasitologie	BAUDOT.
Botanique et Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Hydrologie et Géologie	MM. ASTRE
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS
Pharmacodynamie (méd.)	BAISSET
Pharmacodynamie (pharm.)	CAUJOLLE
Hygiène	LAPORTE
Urologie	LHEZ
Ophtalmologie	DEODATI
Neuro-chirurgie	LAZORTHES
Mycologie	MORQUER
Psychiatrie	GAYRAL
Physiologie	LAPORTE (Y.)
Histologie	PLANEL
Secrétaire de la Faculté	ARGILAS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération en date du 12 mai 1948.)

R.U.M. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES CAMARADES
DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE

A MES CHEFS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR TAPIE

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
MÉDECIN DES HÔPITAUX
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Qui nous a fait le grand honneur de nous confier le sujet de notre thèse et de présider à sa soutenance.

Qu'il nous permette de lui exprimer ici notre vive reconnaissance et notre respectueuse admiration.

A NOTRE JURY DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GADRAT

PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE
MÉDECIN DES HÔPITAUX

Qu'il nous permette de lui dire notre gratitude pour l'enseignement dont il nous a fait bénéficier.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE DARDENNE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

En témoignage de reconnaissance pour l'honneur qu'il nous fait de le compter parmi nos juges.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE PONTONNIER

MÉDECIN DES HÔPITAUX

Qui a bien voulu siéger dans notre jury de thèse.
Qu'il veuille bien accepter nos respectueux remerciements.

MONSIEUR LE DOCTEUR BAZEX

CHARGÉ DE COURS A LA FACULTÉ

Nous lui sommes reconnaissant d'avoir bien voulu faire partie de notre Jury de thèse.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES

A MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES MONNIER

ASSISTANT DES HÔPITAUX

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse, nous a guidé et conseillé dans son élaboration de la manière la plus bienveillante.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de nos remerciements et de notre respectueux attachement.

A MADEMOISELLE GONTIER

CHEF DU LABORATOIRE DE LA CLINIQUE MÉDICALE
DE MONSIEUR LE PROFESSEUR TAPIE

Nous la remercions vivement de l'aide bienveillante qu'elle nous a apportée dans l'élaboration de cette thèse.

INTRODUCTION

Plusieurs cas de leucoses malignes, que nous avons eu l'occasion de suivre, nous ont incité à nous intéresser à cette maladie particulièrement remarquable à plus d'un titre.

— D'abord, par les diverses étapes parcourues dans la connaissance de cette affection clinique et surtout hématologique depuis l'avènement de la ponction sternale.

— Par son intérêt clinique en raison des erreurs de diagnostic que peut entraîner le polymorphisme symptomatique de l'affection.

Notre Maître, Monsieur le Professeur J. TAPIE, a bien voulu nous confier l'étude des leucoses malignes traitées dans son Service depuis 1947. Nous nous cantonnerons dans l'étude clinique et hématologique à l'exclusion de tous les problèmes pathogéniques soulevés par cette affection.

Tous les examens hématologiques rapportés ont été pratiqués par Mademoiselle GONTIER, chef du Laboratoire de la Clinique médicale de Monsieur le Professeur TAPIE.

Voici le plan de notre exposé :

1° Une étude analytique de 34 cas de leucoses aiguës sur le plan étiologique, clinique, hématologique et évolutif;

2° Une étude synthétique dans laquelle nous rapporterons une observation de chaque type de leucose aiguë individualisée sur le plan clinique et hématologique dans le chapitre précédent;

3° Dans un troisième chapitre, nous nous efforcerons de dégager de cette étude quelques conclusions d'ensemble.

CIRCONSTANCES D'APPARITION

Age.

Classiquement, la leucose aiguë est une maladie qui peut s'observer à tout âge et même chez les vieillards, mais elle frappe, et c'est un fait essentiel, les adultes jeunes et surtout les enfants.

L'étude des 34 cas de leucose aiguë dont nous avons dépouillé les observations, nous a montré une fréquence de la maladie suivant l'âge qui, au premier abord, paraît un peu différente de ces données classiques.

Le tableau I rend compte dans le détail.

TABLEAU I

Répartition des cas suivant l'âge.

5-9 ans	10-14 ans	15-19 ans	20-24 ans	25-29 ans	30-34 ans	35-39 ans	40-44 ans	45-49 ans	50-54 ans	55-59 ans	60-64 ans	65-69 ans	70-74 ans
1	2	3	3	1	2	1	3	4	3	3	2	4	1

On peut noter :

— de 5 à 40 ans..... 13 cas
— de 41 à 75 ans..... 21 —

Mais ceci n'a qu'une valeur relative. En effet, la Clinique médicale de Monsieur le Professeur TAPIE est en principe un Service d'hospitalisation d'adultes qui ne reçoit qu'exceptionnellement des enfants âgés de moins de 15 ans. Nous ne pouvons par conséquent tirer de conclusions d'ordre statistique sur le petit nombre de cas observés entre 5 et 15 ans.

Par contre, entre 15 et 75 ans, la répartition paraît assez uniforme, avec néanmoins un certain groupement des malades autour de la cinquantaine.

Sexe.

Les avis des auteurs diffèrent beaucoup en ce qui concerne la fréquence de la leucose aiguë suivant le sexe. Si pour MINOT et IZAAC elle est plus fréquente chez la femme, pour SAVY elle survient de préférence chez l'homme. Notre étude nous a montré un maximum de fréquence dans le sexe masculin :

— 21 cas chez l'homme;

— 13 cas chez la femme.

La différence nous paraît suffisante pour mériter d'être soulignée.

Profession et habitat.

Nous n'avons retrouvé dans la littérature aucune indication sur la fréquence de cette maladie en fonction de l'habitat ou de la profession, en dehors, évidemment, des cas d'exposition à un agent toxique pour le système hématopoiétique.

Dans notre étude, nous constatons que la leucose

aiguë frappe à peu près également citadins et campagnards. Nous notons :

— 18 cas chez les sujets habitant une ville;
— 16 cas chez des campagnards.

En ce qui concerne la profession, la très grande variété associée au nombre réduit de cas étudiés ne nous permet pas de voir s'il existe une fréquence particulière dans certaines professions.

Antécédents.

Dans un « Essai d'interprétation des leucoses aiguës », MM. Olmer et Gascard (6) ont constaté, à la suite d'une série heureuse d'observations, que l'étude des antécédents personnels peut se révéler instructive chez les sujets atteints de cette affection.

Du dépouillement de nos observations, nous ne retiendrons qu'une classification très schématique et nous distinguerons :

1° *Les leucoses aiguës secondaires à une hémopathie d'évolution subaiguë ou chronique :*

a) Les poussées aiguës terminales au cours de leucémies chroniques : lymphoïde dans un cas, myéloïde dans six cas;

b) Les poussées aiguës terminales au cours d'agranulocytose (3 cas).

2° *Les leucoses aiguës en apparence primitives*, c'est-à-dire survenant chez un sujet n'ayant présenté aucune altération clinique manifeste du système hématopoiétique :

a) Dans les leucoses aiguës secondaires à une leucémie chronique, nous retrouvons évidemment dans les années précédentes, les manifestations cliniques traduisant l'évolution d'une leucémie chronique.

Dans les poussées aiguës terminales au cours d'une agranulocytose chez deux malades sur les trois étudiés, nous trouvons dans les antécédents de nombreuses affections rhinopharyngées traitées par les sulfamides;

b) Dans les leucoses aiguës primitives, l'étude des antécédents s'est montrée assez décevante.

Sur les 24 cas étudiés, nous trouvons :

— Chez deux malades, des angines répétées : un cas d'ictère infectieux, une appendicite perforée.

Ne s'agit-il pas dans ces cas d'une cryptoleucose aiguë latente dépistée à l'occasion d'une maladie intercurrente ou peut-être même, dans le cas des angines ou de l'ictère, de la première manifestation clinique de l'affection?

DÉBUT CLINIQUE

Pour exposer avec plus de clarté les signes cliniques traduisant le mode de début apparent de l'affection, nous distinguerons seulement deux groupes de faits :

1° Les leucoses aiguës secondaires à une leucémie chronique ou subaiguë nettement systématisée dans la lignée lymphoïde ou myéloïde;

2° Les formes en apparence primitives, qu'elles aient été ou non précédées par un stade de granulopénie. Il nous paraît impossible, en effet, de distinguer

sur le seul plan clinique les cas ayant débuté par une agranulocytose des formes plus communes. Cette différence n'est le plus souvent objectivée que par l'examen hématologique.

Date de début apparent.

Plusieurs auteurs ont signalé que la fréquence de la leucose aiguë revêt une recrudescence périodique qui donne parfois à la maladie une allure épidémique. Nous avons (tableau II) classé nos observations d'après la période de l'année au cours de laquelle les premières manifestations cliniques traduisant le début apparent de l'affection ont été enregistrées.

Tableau II

PREMIER TRIMESTRE	DEUXIÈME TRIMESTRE	TROISIÈME TRIMESTRE	QUATRIÈME TRIMESTRE
6	13	9	6

Nous notons un maximum de fréquence au cours du semestre qui va d'avril à septembre, c'est-à-dire au printemps et en été, avec une prédominance nette pour le deuxième trimestre : avril, mai, juin.

Motif d'hospitalisation.

1° Leucoses aigues secondaires. — Il s'agit de malades dont le diagnostic de leucémie chronique a

été porté plusieurs années auparavant dans la majorité des cas et qui sont réhospitalisés en raison d'une aggravation récente.

a) *Leucoses aiguës secondaires à une leucémie lymphoïde chronique.* — Dans l'unique cas observé et qui évoluait depuis 4 ans, le malade fut hospitalisé pour état fébrile persistant, splénomégalie douloureuse et tendance aux hémorragies.

b) *Leucoses aiguës secondaires à une leucémie myéloïde chronique.* — Un des signes qui nous a paru le plus constant au cours de la transformation d'une leucémie myéloïde chronique en leucose aiguë, est l'apparition d'une température persistante associée assez souvent à une asthénie progressive. Ce dernier symptôme est toutefois moins fréquent que la température.

Autre symptôme dont la fréquence nous a paru relativement importante, c'est l'accroissement brusque de la splénomégalie qui devient en même temps douloureuse.

2° Leucoses aigues primitives. — Ici, le polymorphisme symptomatique est tel qu'elles peuvent prendre le masque des affections les plus diverses.

L'asthénie physique et psychique et la pâleur sont de tous les signes de début, ceux qui nous ont paru les plus précoces et les plus constants.

Un état fébrile persistant, avec une courbe affectant le plus souvent le type hectique, est retrouvé fréquemment. On pense alors à une maladie infectieuse ou à la tuberculose étant donné le mauvais état

général du sujet et on risque d'ignorer le diagnostic si un examen hématologique n'est pas pratiqué.

Les troubles de la crase sanguine : purpura et hémorragies, le plus souvent gingivales, sont des signes d'appel dans un tiers des cas environ.

Quant au syndrome des hypertrophies lymphoviscérales, il nous a paru très inconstant comme signe de début au cours des leucoses aiguës. Dans un seul cas, on relève la présence d'une splénomégalie précoce et, dans deux cas seulement, l'observation mentionne la présence d'adénopathies importantes.

En ce qui concerne la leucose aiguë compliquant une agranulocytose, la présence d'une angine traînante, associée à la pâleur, nous a paru constituer un mode de début fréquent.

TABLEAU CLINIQUE A L'ENTRÉE

1° Leucoses aiguës secondaires.

a) A UNE LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE. — Dans le seul cas étudié, le tableau clinique était au complet avec : pâleur, hémorragies et purpura, température et syndrome infectieux, splénomégalie, adénomégalies, hépatomégalie.

b) A UNE LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE. — La splénomégalie est ici le signe majeur, nous l'avons retrouvé dans tous les cas : chez deux malades sur six, elle était particulièrement importante et douloureuse.

Pâleur et syndrome infectieux avec température

sont, après la splénomégalie, les symptômes les plus constants, puisque nous les retrouvons dan 5 cas sur 6.

Dans la moitié des cas, nous trouvons des adénomégalies.

Parmi les symptômes secondaires, un signe est considéré comme important par les auteurs : (3-4) les douleurs osseuses et ostéo-articulaires. Il nous a paru intéressant de noter que ces douleurs osseuses et en particulier la douleur à la pression du sternum, sont retrouvées dans 50 % des cas.

Dans deux cas seulement observés dans le Service, nous trouvons des troubles de la crase sanguine, avec hémorragies et purpura, ainsi que des modifications du fond d'œil.

L'hépatomégalie et les manifestations buccopharyngées nous ont paru très inconstantes. Nous ne les avons retrouvées qu'une fois sur six.

2° Leucoses aiguës primitives.

Ici, le signe le plus fréquemment rencontré et presque constant est la température (22 cas sur 27). Dans deux tiers des cas (19 sur 27), nous trouvons deux symptômes importants : la pâleur toujours très marquée et la splénomégalie.

Dans environ 50 % des cas, des troubles de la crase sanguine, avec hémorragies et purpura, ainsi que des altérations du fond d'œil.

Le syndrome adénomégalique n'est pas très fréquent : on le retrouve seulement dans 11 cas sur 27.

Encore moins constantes sont les manifestations

buccopharyngées (8 cas sur 27), ainsi que l'hépatomégalie (6 cas sur 27).

Quant au syndrome osseux, s'il était retrouvé dans 50 % des cas dans les poussées aiguës au cours des leucémies myéloïdes chroniques, nous ne l'avons trouvé noté qu'une seule fois sur 27 cas au cours des leucoses aiguës primitives.

Quant aux leucoses aiguës post-agranulocytaires, deux signes nous ont paru constants : la pâleur et les manifestations bucco-pharyngées. Avec la splénomégalie, les troubles de la crase sanguine et la température que l'on retrouve dans 2 cas sur 3, ils constituent le tableau clinique de ces formes très particulières de leucose aiguë.

BILAN HÉMATOLOGIQUE A L'ENTRÉE

Pour étudier du point de vue hématologique les 34 cas de leucose aiguë qui font l'objet de ce travail, il nous a paru intéressant d'adopter une classification hématologique qui nous a permis de démembrer le chapitre des leucoses aiguës primitives. Cette classification est basée sur les caractères morphologiques des éléments cellulaires anormaux retrouvés dans le sang ou la mœlle et qui sont la caractéristique même de la leucose aiguë.

Nous n'envisagerons pas ici toutes les critiques faites aux classifications hématologiques. Nous savons les difficultés qu'on rencontre à vouloir mettre dans telle

ou telle variété une leucose dont le polymorphisme cellulaire est tel que certains auteurs ont dit : « La leucose aiguë à formule dominante relativement homogène et constante existe bien, mais est très rare, les cas les plus fréquents étant des leucoses dysarchiques ou mixtes. » Tout en sachant ce que ces tentatives de classification comportent d'imprécis et d'artificiel, il nous a paru logique d'exposer nos constatations en suivant un schéma très simple qui nous paraît grossièrement valable à la fois sur le plan clinique et au point de vue hématologique.

Nous distinguerons parmi les leucoses aiguës primitives :

1° Leucoses aiguës leucoblastiques ou indifférenciées;

2° Leucoses aiguës lymphoblastiques;

3° Leucoses aiguës myéloblastiques;

4° Leucoses aiguës paramyéloblastiques;

5° Leucoses aiguës monoblastiques;

6° Leucoses aiguës au cours d'agranulocytose.

Parmi les leucémies aiguës secondaires à une leucémie chronique :

1° Leucoses aiguës secondaires à une leucémie lymphoïde;

2° Leucoses aiguës secondaires à une leucémie myéloïde.

Dans les leucoses aiguës leucoblastiques.

Toutes les cellules sont du type leucoblaste indifférencié. Nous appelons ainsi une cellule de taille moyenne avec un protoplasma très fortement basophile à noyau nucléolé présentant souvent des nucléoles intraprotoplasmiques. La caractéristique de cette variété est surtout la monotonie de la formule composée uniquement de leucoblaste sans aucun élément de transition permettant de la rattacher à l'une quelconque des autres catégories.

Leucoses aiguës lymphoblastiques.

Le lymphoblaste est l'élément prédominant. C'est une cellule de taille relativement petite, nucléolée, à protoplasme peu important.

La réaction des peroxydases est négative et la majorité des cellules non leucoblastiques qui l'accompagnent sont des lymphocytes.

Leucoses aiguës myéloblastiques.

L'élément dominant, le myéloblaste, est une cellule d'assez grande taille nucléolée, à protoplasma basophile plus important que dans le lymphoblaste. A côté de ces myéloblastes, on trouve une faible proportion des différents éléments de la série myéloïde.

La réaction des péroxydases est positive.

Leucoses aiguës paramyéloblastiques.

Nous retrouvons des cellules du type nettement myéloblastique, d'autres ont un protoplasma à contours amiboïdes, un noyau un peu effiloché rappelant l'aspect du monocyte. Mais à côté de ces éléments, nous retrouvons quelques myélocytes et promyélocytes typiques qui permettent de les orienter dans la série myéloblastique.

Généralement, la réaction des péroxydases est positive

Leucoses aiguës monoblastiques.

L'élément typique, le monoblaste, est une cellule d'assez grande taille à noyau effiloché à protoplasma à contours amiboïdes. Sa basophilie est moins intense que celle du myéloblaste. A côté de cet élément prédominant, nous retrouvons des cellules qui paraissent être intermédiaires entre les monocytes et ces monoblastes, et qui pourraient être souvent considérés comme des promonocytes.

Leucoses aiguës au cours d'agranulocytose.

On retrouve quelques cellules ressemblant aux leucoblastes indifférenciés. C'est dans la mœlle sternale qu'on retrouve un nombre important de ces cellules qui sont toujours en très petit nombre dans le sang périphérique.

Leucoses aiguës secondaires.

Dans les leucoses aiguës secondaires à une leucémie chronique, l'élément dominant est soit le myéloblaste, soit le lymphoblaste, et l'on retrouve tous les termes intermédiaires de la variété à laquelle elles appartiennent.

Hématies.

Anémie. — Classiquement, tous les auteurs sont unanimes pour dire que dans les leucoses aiguës le nombre des hématies est constamment abaissé. Ceci nous a paru être un signe hématologique très important de ces affections. En effet, sur les 34 cas étudiés et quelle que soit la variété considérée, l'anémie est constante et toujours très importante. C'est un signe qui, dans aucun cas, ne fait défaut. Pour donner une idée générale de l'importance de cette anémie, nous dirons que la moyenne du nombre des hématies calculée sur 34 cas est de 2.100.000. Le chiffre maximum ne dépasse pas 3.700.000 et le chiffre minimum est de 600.000.

Normoblastes. — Nous avons étudié, par ailleurs, les normoblastes circulant dans le sang de ces malades. La réaction normoblastique apparaissant pratiquement dans les anémies importantes atteste d'un effort de régénération sanguine. Cette présence de normoblastes dans le sang des leucosiques ne nous a point paru en rapport avec la plus ou moins grande importance de l'anémie. Par contre, la réaction normoblastique se voit avec un maximum de fréquence au cours des leucoses aiguës myéloblastiques. Sur 9 cas, nous relevons

6 cas avec normoblastes dans le sang et la moyenne normoblastique calculée sur ces 6 cas est de 6.

Dans les leucoses aiguës leucoblastiques, nous retrouvons une réaction normoblastique dans 4 cas sur 6. La moyenne normoblastique est ici moins importante que dans le cas précédent, elle est de 2.

Nous retrouvons une réaction normoblastique importante dans les leucoses aiguës secondaires à une leucémie myéloïde chronique 5 fois sur 6, avec une moyenne de 6 normoblastes.

Dans tous les autres cas, nous n'avons pratiquement pas de réaction normoblastique.

Leucocytes. — Dans les cas typiques, deux faits caractérisent la leucose aiguë : l'hyperleucocytose et la leucoblastose. Mais ces deux signes hématologiques ne sont pas toujours constants et depuis que la pratique de la ponction sternale est devenue courante, l'étude de la mœlle osseuse a permis de distinguer schématiquement :

— des formes « leucémiques », avec hyperleucocytose et leucoblastoses sanguines;

— des formes « subleucémiques » ou leucoblastémiques (J. Bernard), avec leucoblastose sans hyperleucocytoses sanguines;

— des formes « aleucémiques » sans hyperleucocytose ni leucoblastose sanguines.

C'est pourquoi, avant d'étudier l'hyperleucocytose et la leucoblastose, nous voudrions étudier un signe qui, bien que secondaire pour le diagnostic de leucose aiguë, nous a paru avoir un très gros intérêt du fait

de sa constance, c'est l'abaissement du taux des polynucléaires neutrophiles.

Pourcentage des polynucléaires. — En effet, la neutropénie relative se retrouve dans toutes les variétés de leucoses aiguës étudiées; elle est toujours considérable.

Mais, ici, deux cas doivent être envisagés :

1° La neutropénie est considérable :

Dans les leucoses aiguës leucoblastiques;
— — — lymphoblastiques;
— — — paramyéloblastiques;
— — — monoblastiques;
— — — secondaires à une leucémie lymphoïde chronique;
— — — secondaires à une agranulocytose.

La moyenne du nombre des polynucléaires neutrophiles calculée sur 18 cas appartenant à ces diverses variétés de leucoses aiguës, est de 6 %;

2° Par contre, dans les leucémies aiguës myéloblastiques et les leucoses aiguës secondaires à une leucémie myéloïde chronique, le taux des polynucléaires neutrophiles, s'il est constamment abaissé dans son pourcentage, l'est beaucoup moins que dans les variétés précitées. Nous trouvons un chiffre moyen de polynucléaires neutrophiles de :

— 32 % dans les leucoses aiguës myéloblastiques;
— 36 % dans les leucoses aiguës secondaires à une leucémie myéloïde chronique.

Hyperleucocytose. — Elle est toujours modérée au cours des leucoses aiguës, dépassant rarement 100.000.

— Dans les leucoses aiguës leucoblastiques observées (6 cas), nous trouvons une hyperleucocytose marquée : le taux moyen des leucocytes est de 56.000 par millimètre cube.

— Dans les leucoses aiguës myéloblastiques (9 cas), nous trouvons un cas avec une légère leucopénie (4.000), deux cas avec leucocytose normale. Dans les 6 autres cas, le taux moyen des leucocytes est de 51.000 par millimètre cube.

— Dans les leucoses aiguës paramyéloblastiques (type Nœgeli) (2 cas), l'hyperleucocytose est constante et le taux moyen des leucocytes est de 61.000 par millimètre cube.

Dans les leucoses aiguës monoblastiques (type Schilling) (2 cas), l'hyperleucocytose est constante et le taux moyen des leucocytes est de 97.000 par millimètre cube.

— Dans les leucoses aiguës secondaires à une leucémie myéloïde chronique (6 cas), nous trouvons un cas avec leucopénie; dans les 5 autres, l'hyperleucocytose est considérable et le taux moyen des leucocytes est de 244.000 par millimètre cube.

— Par contre, dans les leucoses aiguës lymphoblastiques (5 cas), nous trouvons une leucopénie constante et un taux moyen de leucocytes de 3.000 par millimètre cube.

— Dans les leucoces aiguës secondaires à une

agranulocytose (3 cas), leucopénie constante et considérable, avec un taux moyen de leucocytes de 1.000 par millimètre cube.

En résumé, l'hyperleucocytose est fréquente, d'intensité moyenne sauf dans les leucoses aiguës secondaires à une leucémie myéloïde où elle est le plus souvent considérable. La leucopénie nous a paru constante dans les formes à différenciation lymphoblastique et dans les cas ayant débuté par une agranulocytose.

Leucoblastose sanguine. — *Leucose aiguë leucoblastique.* Elle est constante et le taux moyen des leucoblastes est de 61.

— *Leucose aiguë myéloblastique.* Elle est absente dans deux cas. Le taux moyen des myéloblastes pour les autres cas étant de 46.

— *Leucose aiguë paramyéloblastique.* Elle est constante. Le taux moyen des paramyéloblastes est de 64.

— *Leucose aiguë monoblastique.* Elle est constante. Le taux moyen des monoblastes est de 85.

— *Leucose aiguë lymphoblastique.* Un cas cryptoleucémique, pour les autres, taux moyen des lymphoblastes : 30.

— *Leucose aiguë secondaire à une leucémie myéloïde chronique.* Dans le seul cas étudié, nous trouvons 85 leucoblastes dans le sang.

— *Leucose aiguë secondaire à une agranulocytose.* Un cas cryptoleucémique, pour les deux autres, présence d'éléments immatures dans le sang.

Myélogramme. — Nous ne pouvons rendre compte dans le détail des résultats des examens de la moelle sternale, car le myélogramme n'a pas été pratiqué de façon systématique chez tous les malades. Lorsque les signes cliniques évoquent l'hémopathie maligne et que l'examen hématologique met en évidence des cellules leucosiques dans le sang périphérique, on hésite à imposer à un malade souvent fatigué une exploration désagréable et sans grand intérêt pratique. Par contre, dans les formes dites « aleucémiques » ou encore dans les formes granulopéniques ayant débuté par un syndrome agranulocytaire, le myélogramme s'impose, car lui seul permet de porter le diagnostic de leucose maligne. A l'occasion des quelques observations que nous rapportons en détail à titre d'exemples, nous mentionnerons les résultats de cette intéressante exploration.

THÉRAPEUTIQUE

Le traitement proposé à ces malades à partir du moment où le diagnostic a été porté, est naturellement toujours symptomatique.

Il vise l'anémie et éventuellement la leucopénie par les transfusions. Nous avons renoncé à l'exsanguino-transfusion au profit des transfusions répétées de volume modéré : 300 à 500 centimètres cubes de sang total aussi frais que possible ou de suspension globulaire. Toutes les précautions de compatibilité sont évidemment prises pour éviter l'incident même le plus minime.

La température et l'infection sont traitées par les

antibiotiques. Pénicilline et streptomycine, suivant les cas. L'inconvénient des piqûres répétées s'ajoutant à l'hépatothérapie, aux injections de vitamine K et de vitamine B12, nous ont fait quelquefois préférer les antibiotiques utilisables par voie buccale, mais les incidents muqueux qu'ils peuvent entraîner constituent parfois un obstacle à leur administration chez ces malades.

L'A. C. T. H. a été récemment utilisée dans 2 cas. L'évolution de la maladie n'a pas semblé modifiée.

Nous n'avons aucune expérience des antagonistes de l'acide folique.

ÉVOLUTION

Clinique.

L'évolution de la leucose est absolument fatale. Aucune chance de survie n'est laissée au malade. Cependant, sous l'effet de la thérapeutique, il semble que cette évolution soit prolongée; momentanément, les signes cliniques peuvent rétrocéder.

Dans 50 % des cas, l'effet du traitement a été décevant et l'aggravation des signes cliniques a été constante.

Cependant, dans 25 % des cas, il y a une amélioration des signes fonctionnels. L'état général est meilleur avec une certaine sensation d'euphorie.

Dans le reste des cas, 25 % environ, l'état général reste stationnaire. Mais dans les cas d'amélioration, il s'agit d'une évolution « polyphasée » avec rechute à

plus ou moins brève échéance et résistance au traitement.

Parmi les signes cliniques qui paraissent céder le plus facilement à la thérapeutique, il faut citer :

— la pâleur;
— la température et le syndrome infectieux;
— les manifestations buccopharyngées.

Par contre, l'hépatomégalie, l'adénomégalie et surtout la splénomégalie sont pratiquement rebelles au traitement.

Quant aux hémorragies et au purpura, elles ne rétrocèdent que dans un nombre réduit de cas et leur réapparition constante nous a paru être un signe de mauvais pronostic pour l'évolution future.

Nous noterons aussi les mauvais résultats obtenus dans les leucoses aiguës secondaires à une leucémie myéloïde. Dans tous les cas étudiés, l'aggravation de tous les symptômes, en particulier de la splénomégalie, est constante.

De même, dans les leucoses aiguës secondaires à une agranulocytose. Après une amélioration, l'état général s'aggrave brusquement lors de la poussée de leucose aiguë et tous les signes cliniques sont irréductibles.

Hématologique.

Hématies. — Sous l'effet du traitement, l'anémie au début paraît améliorée, mais très vite dans 70 % des cas, le taux des hématies diminue.

Dans 15 % des cas, l'anémie est améliorée.

Dans les autres cas, le taux des hématies reste stationnaire.

Leucocytes. — Dans 50 % des cas, l'hyperleucocytose diminue;

— dans 30 %, le nombre des leucocytes s'accroît;

— dans 20 %, il reste stationnaire.

Eléments anormaux. — Dans 80 % des cas, le nombre des éléments anormaux croît;

— dans 15 %, il est inchangé;

— dans 5 %, il diminue.

Evolutions hématologique et clinique paraissent marcher de pair. Toute amélioration clinique correspond, sur le plan hématologique, à une augmentation du nombre des hématies et à une diminution de l'hyperleucocytose. Mais les éléments anormaux paraissent aussi peu influencés par le traitement que sur le plan clinique les hypertrophies ganglionnaires, hépatiques et spléniques.

Durée.

On divise les leucoses malignes en :

— leucoses suraiguës et aiguës évoluant en quelques jours ou au plus en quelques semaines;

— leucoses subaiguës qui durent plusieurs mois.

Pour étudier la durée d'évolution des leucoses aiguës, nous avons pris comme date de début celle où le sujet a commencé à présenter les premiers symptômes fonctionnels. Cette date est toujours plus ou moins imprécise.

La durée moyenne d'évolution des leucoses aiguës primitives dans ces conditions est de 3 mois et demi avec un maximum d'un an et un minimum de 2 mois.

Nous avons comparé ces durées d'évolution à la durée d'hospitalisation, c'est-à-dire, au temps écoulé entre le jour où le diagnostic a été porté et la date du décès. La moyenne de durée d'hospitalisation est de 38 jours. Dans le cas ayant évolué pendant un an, la durée d'hospitalisation a été de 11 mois.

Dans les leucoses aiguës secondaires à une leucémie myéloïde, l'évolution nous a paru être particulièrement rapide, puisque la moyenne de la durée d'hospitalisation est de 10 jours.

Ceci est tout à fait en rapport avec le fait déjà noté précédemment que les leucoses aiguës secondaires à une leucémie myéloïde évoluent, du point de vue clinique, très rapidement vers l'aggravation, malgré la thérapeutique actuelle.

BILAN EN PERIODE TERMINALE

Clinique.

Malgré la rémission qui peut survenir dans quelques cas, plus ou moins tôt, le malade arrive à la période terminale. De l'étude de 34 cas, nous pouvons dire que neuf leucosiques sur dix meurent :

— soit dans un tableau d'anémie grave avec pâleur, asthénie extrême et dyspnée;

— soit dans un tableau d'hémorragie grave. Les hémorragies qui jusque-là n'avaient été qu'un symptôme de la maladie, deviennent incessantes;

— soit dans un tableau d'infection grave avec hyperthermie et abattement extrême;

— dans le reste des cas, nous trouvons un malade décédé dans un tableau d'insuffisance cardiaque et deux autres au cours de crises spléniques très douloureuses (hémorragies intraspléniques? rupture de la rate?).

Hématologique.

A la période terminale, dans tous les cas dépouillés, nous trouvons une nette augmentation des éléments anormaux dans le sang périphérique.

Dans un tiers des cas, nous trouvons un accroissement brusque de l'hyperleucocytose; dans un même pourcentage de cas, le taux des leucocytes diminué à la période terminale.

Quant à l'anémie, elle s'accroît brusquement dans la moitié des cas observés.

ÉTUDE SYNTHÉTIQUE

Au terme de cette étude analytique des différents caractères étiologiques, cliniques, hématologiques et évolutifs notés dans nos observations, nous voudrions, dans un bref essai de synthèse, schématiser quelques types nosologiques qui nous paraissent pouvoir être individualisés à la fois sur le plan clinique et hématologique.

A propos de chacun d'eux, nous rapporterons en détail une de nos observations choisie parmi celles qui nous paraissent les plus caractéristiques.

OBSERVATION I

M. Roger R..., 22 ans, est admis à la Clinique médicale de Monsieur le Professeur TAPIE, le 11 mars 1951 (Salle Vaquez), pour leucose paramyéloblastique. Il vient de l'hôpital militaire Larrey où il était traité, depuis juillet 1950, par pénicilline, transfusions et vitamine B 12.

A son entrée dans le Service, il présente une température oscillant entre 37° 5 et 38°; une asthénie et une pâleur très importantes.

La rate est légèrement augmentée de volume, pas d'adénopathies.

Le foie est de volume normal.

L'urine ne renferme ni sucre, ni albumine.

Examen hématologique.

Hématies.	1.420.000
Leucocytes.	49.800
Hémoglobine.	32 %
Polynucléaires neutrophiles.	3 %
Lymphocytes.	5 %

Moyens mononucléaires.	2 %
Leucoblastes.	88 %
Normoblastes.	2 %

Le myélogramme montre :

Métamyélocytes.	0,3 %
Polynucléaires neutrophiles.	0,3 %
Lymphocytes.	2,6 %
Normoblastes.	2,6 %
Leucoblastes.	93,6 %
Hémocytoblastes.	0,3 %

On institue immédiatement :

1° Un traitement anti-infectieux. Le malade reçoit 15.600.000 unités de pénicilline en 26 jours.

2° Un traitement anti-anémique par vitamine B 12;

3° Une série de 2 transfusions (250 cc. chacune).

L'état général reste stationnaire, avec une asthénie toujours très importante et une pâleur très marquée.

Les examens hématologiques montrent une aggravation de l'anémie, une augmentation considérable de l'hyperleucocytose et des cellules leucoblastiques.

	29-5-1951	21-7-1951
Hématies.	1.380.000	1.240.000
Leucoytes.	80.000	76.600
Polynucléaires neutrophiles.		5 %
Lymphocytes.		1 %
Leucoblastes.		94 %

Le malade quitte l'hôpital le 21 juin 1951. Il revient un mois plus tard, son état s'étant aggravé et il succombe le 10 août 1951.

Résumé.

Observation d'une leucose aiguë ayant évolué pendant 13 mois. Il faut noter qu'en juillet 1950, le sujet

était hospitalisé à l'hôpital militaire Larrey, pour une angine banale. Deux semaines plus tard, il allait sortir quand sa pâleur ayant attiré l'attention, un hémogramme fut pratiqué qui montra une importante mononucléose. L'hypothèse d'une mononucléose infectieuse est envisagée. La réaction de Paul et Bunnel est négative.

Fin 1950, l'état général s'aggrave et l'hémogramme montre une neutropénie importante et quelques éléments anormaux. Le myélogramme montre une formule de leucose aiguë. Le diagnostic de cryptoleucémie est porté. A partir de mars 1951, on trouve dans le sang périphérique un taux important d'éléments anormaux du type indifférencié ou leucoblastique.

Cette observation relate l'évolution d'une leucose aiguë leucoblastique depuis sa première manifestation. De plus, elle montre l'intérêt de pratiquer de façon systématique un examen hématologique chez tous les malades. Ceci avait déjà été mis en évidence par notre Maître, Monsieur le Professeur TAPIE et ses collaborateurs, dans une publication faite au Concours Médical, le 10 juin 1950 (8).

OBSERVATION II

M. Guy A..., 27 ans, soudeur à l'arc, est admis à la Clinique médicale de Monsieur le Professeur TAPIE (Salle Dieulafoy), le 8 juin 1948, pour leucose subaiguë de type lymphoblastique diagnostiquée en avril 1948, à la Clinique médicale de Monsieur le Professeur OLMER, à Marseille.

A son entrée dans le Service, il présente une température oscillant entre 38°5 et 40°, une asthénie très marquée, un

important amaigrissement, un teint subictérique, un furoncle à la fesse droite et à la face antérieure de la cuisse.

Le foie est légèrement hypertrophié, la rate est percutable. On note des adénopathies inguinales rétrocrurales et axillaires.

Le cœur et les poumons sont normaux.

L'urine ne renferme ni sucre, ni albumine.

L'examen du fond d'œil montre à droite des hémorragies et des exsudats au-dessous de la papille.

Les temps de saignement et de coagulation sont normaux :

Examen hématologique :

Hématies	2.400.000
Leucocytes	5.600
Hémocylobine	75 %
Polynucléaires neutrophiles	4 %
Lymphocytes	9 %
Moyens mononucléaires	1 %
Leucoblastes	85 %
Myélocytes neutrophiles	1 %

On institue :

1° Un traitement anti-infectieux. Le malade reçoit 43 millions 925.000 unités de pénicilline en 51 jours et 7 grammes de streptomycine en 7 jours;

2° Un traitement anti-anémique par la vitamine B 12;

3° Une seule transfusion est pratiquée de 100 centimètres cubes, suivie d'un choc important avec hémoglobinurie intense.

Malgré une chute de la température à 38°, on assiste à une poussée de furonculose et à l'apparition d'un iritis double. Les adénopathies et la splénomégalie augmentent de volume.

Au point de vue hématologique, augmentation de l'anémie et l'hyperleucocytose fait place à la leucopénie initiale.

	21-6-1948	28-6-1948	11-7-1948	3-8-1948
Hématies.	2.300.000	1.950.000	2.000.000	1.600.000
Leucocytes.	9.200	12.600	30.000	20.000
Polynucléaires neu-neutrophiles. . . .	6 %	3 %	3 %	
Lymphocytes. . . .	34 %	12 %	10 %	11 %
Moyens mononucléaires.	4 %	5 %	8 %	9 %
Leucoblastes.	50 %	70 %	78 %	69 %
Normoblastes. . . .	3 %	10 %	1 %	3 %

Le malade quitte l'hôpital le 15 août 1948 et succombe chez lui trois jours plus tard.

Résumé.

Observation d'un sujet présentant une leucose aiguë ayant évolué pendant deux mois. Les cellules anormales présentes dans le sang périphérique, présentent les caractères morphologiques du lymphobaste. Nous noterons le fait que la réaction des péroxydases, négative au début, est devenue positive par la suite.

Il faut remarquer aussi le début leucopénique. Malgré les variations constatées dans la réaction des péroxydases, nous classerons cette observation dans la variété des leucoses aiguës lymphoblastiques.

OBSERVATION III

Mme Antonia T..., 60 ans, femme de ménage, est admise à la Clinique médicale de Monsieur le Professeur Tapie, le 30 novembre 1951 (Salle Trousseau), pour température

persistante avec douleurs ostéo-articulaires et dyspepsie marquée.

A l'entrée dans le Service, la malade présente une température à 38°, une pâleur très importante.

La rate est augmentée de volume. Pas d'hépatomégalie ni d'adénopathies.

Le cœur et les poumons sont normaux.

Traces de sucre dans les urines, pas d'albumine.

Examen radiologique : Transit gastro-duodénal normal.

Examens de laboratoire :

Glycémie : 1 gr. 55.
Séro-diagnostic fièvre de Malte : négatif.
Séro-diagnostic T. A. B. : négatif.

Examen hématologique :

Hématies	2.740.000
Leucocytes	4.400
Hémoglobine	61 %
Polynucléaires neutrophiles	55 %
Lymphocytes	18 %
Moyens mononucléaires	3 %
Monocytes	23 %
Myélocytes	1 %

Myélogramme :

Leucoblastes	62,8 %
Promyélocytes	0,4 %
Myélocytes neutrophiles	6,5 %
Myélocytes éosinophiles	0,7 %
Métamyélocytes neutrophiles	1,5 %
Polynucléaires neutrophiles	8,5 %
Polynucléaires éosinophiles	0,2 %
Lymphocytes	8,7 %
Plasmocytes	0,7 %
Normoblastes basophiles oxyphiles	10,2 %

On institue :

1° Un traitement anti-infectieux. La malade reçoit 18 millions 400.000 unités de pénicilline en 23 jours;

2° Une série de 16 transfusions de 250 centimètres cubes chacune. L'état général n'est pas amélioré, la température persiste et le 25 janvier 1952, apparaissent des hémorragies digestives et la malade succombe le 28 janvier 1952, dans un tableau d'hémorragie grave, au cours d'hématémèses répétées.

Au point de vue hématologique, l'anémie s'accroît et l'on note la présence dans le sang périphérique d'éléments anormaux :

Hématies	2.520.000
Leucocytes	6.800
Hémoglobine	51 %
Polynucléaires neutrophiles	54 %
Polynucléaires éosinophiles	1 %
Lymphocytes	24 %
Moyens mononucléaires	7 %
Monocytes	7 %
Métamyélocytes	3 %
Myélocytes	2 %
Promyélocytes	1 %
Normoblastes	1 %

Résumé.

Observation d'une cryptoleucose ayant évolué deux mois. Les cellules anormales présentent les caractères morphologiques du myéloblaste.

Le début clinique coïncide avec l'apparition d'un état fébrile persistant avec douleurs articulaires. La formule sanguine ne montre qu'une leucopénie avec neutropénie. Le myélogramme seul a permis de porter le diagnostic précis.

Il s'agit d'une cryptoleucémie aiguë myéloblastique.

OBSERVATION IV

M. Mario M..., 15 ans, est admis à la Clinique médicale de Monsieur le Professeur TAPIE, le 10 février 1948 (Salle Dieulafoy), pour micropolyadénopathie fébrile des régions cervico-jugulaire gauche, axillaires et inguinales. Le début date de décembre 1947, époque où sont apparues les adénopathies et une asthénie considérable.

A l'entrée dans le Service, le malade est pâle, amaigri, avec une température à 38° et une asthénie très importante. Il présente une volumineuse adénopathie cervicale, des petits ganglions durs mobiles des régions axillaires et inguinales.

La rate est légèrement augmentée de volume.

Le foie est de volume normal.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Temps de saignement : 4 minutes.

Temps de coagulation : 9 minutes.

Signe du lacet : négatif.

Examen hématologique :

Hématies	1.700.000
Leucocytes	84.000
Hémoglobine	80 %
Polynucléaires neutrophiles	7 %
Lymphocytes	3 %
Moyens mononucléaires	7 %
Leucoblastes	60 %
Promyélocytes	3 %
Myélocytes	5 %
Métamyélocytes	9 %

Myélogramme :

Normoblastes	1,7 %
Myéloblastes	69 %

Promyélocytes.	1,7 %
Myélocytes neutrophiles.	0,9 %
Métamyélocytes.	2,2 %
Polynucléaires neutrophiles.	7,2 %
Lymphocytes.	4 %
Moyens mononucléaires.	6,2 %
Monocytes.	7,1 %

On institue un traitement :

1° Anti-infectieux : Le malade reçoit 8.350.000 unités de pénicilline en 22 jours, puis 82 grammes de streptomycine en 43 jours;

2° Deux transfusions de 50 centimètres cubes chacune;

3° Une série de 7 séances de radiothérapie.

On note une chute durable de la température, une amélioration de l'état général et des adénopathies.

Au point de vue hématologique, l'anémie s'accroît, l'hyperleucocytose diminue.

	19-3-1948	17-9-1948
Hématies.	1.320.000	1.200.000
Leucocytes.	52.000	36.000
Polynucléaires neutrophiles.	7 %	9 %
Lymphocytes.	3 %	16 %
Moyens mononucléaires	7 %	44 %
Leucoblastes.	60 %	44 %
Promyélocytes.	3 %	5 %
Myélocytes.	5 %	1 %
Métamyélocytes.	9 %	1 %
Cellules monocytoïdes. .		16 %

Le malade quitte l'hôpital le 5 mai 1948, avec un état général amélioré.

Il est rehospitalisé le 2 juin 1948. Il présente une température à 39°, une splénomégalie considérable et douloureuse. Les adénopathies sont très importantes, inflammatoires.

Un examen du sang montre une très importante aggravation de l'anémie et une augmentation considérable de l'hyperleucocytose.

Hématies	980.000
Leucocyoses	200.000
Hémoglobine	15 %
Polynucléaires neutrophiles	7 %
Lymphocytes	1,5 %
Moyens mononucléaires	4,5 %
Monocytes	8 %
Leucoblastes	69 %
Cellules monocytoïdes nucléolées	5 %
Promyélocytes	1 %
Myélocytes	1,5 %

Un traitement anti-infectieux est institué. Le malade reçoit 3.125.000 unités de pénicilline en trois jours, puis 4 grammes de streptomycine (1 gramme par jour). La température n'est pas modifiée et le malade quitte l'hôpital, le 9 juin 1948, dans un état désespéré.

Résumé.

Observation d'une leucose aiguë ayant évolué durant 4 mois et dont le début clinique est marqué par l'apparition d'adénopathies et d'une asthénie très importante.

Le polymorphisme des éléments anormaux sanguins dont les uns appartiennent à la lignée myéloblastique et les autres présentent des caractères morphologiques rappelant les cellules monoblastiques, permettent de porter le diagnostic de leucose aiguë paramyéloblastique (type Nœgeli).

OBSERVATION V

Mme Marie-Louise L... entre dans la Clinique médicale de Monsieur le Professeur TAPIE, le 9 février 1952 (Salle Dieulafoy), avec le diagnostic de leucose aiguë.

Depuis 4 mois environ, la malade présente une asthénie importante, des palpitations et une tendance hémorragique avec ménorragies, épistaxis et hématomes.

A son entrée dans le Service, elle présente une température à 39°, une asthénie importante.

La rate est percutable sur quatre travers de doigt, non palpable.

Pas d'adénopahies, seulement 2, 3 ganglions inguinaux bilatéraux, durs, indolores, mobiles.

Au point de vue cardiaque, souffle systolique intense à maximum apexien irradiant dans toutes les directions.

Les poumons sont normaux.

Elle présente un liseré hémorragique à la racine des dents, quelques pétéchies sur la voûte palatine, des hématomes au niveau des jambes et aux points de piqûres, une éruption pétéchiale au niveau de la région sous-claviculaire droite.

Examen de fond d'œil :

Œil gauche : une hémorragie au-dessus de la papille.

Examens de laboratoire :

Urines : albumine, 0 gr. 80.
Sucre, néant.

Temps de saignement : 5 minutes 30 secondes.

Temps de coagulation : 9 minutes.

Signe du lacet : positif.

Examen hématologique :

Hématies	2.940.000
Leucocytes	145.000
Hémoglobine	54 %
Polynucléaires neutrophiles	7 %
Lymphocytes	3 %
Moyens mononucléaires	3 %
Monocytes	1 %
Monoblastes	75 %
Leucoblastes	10 %
Normoblastes	1 %

La réaction des péroxydases est positive.

Myélogramme :

Monoblastes	95,4 %
Myélocytes éosinophiles	0,6 %
Polynucléaires éosinophiles	0,2 %
Polynucléaires basophiles	0,4 %
Lymphocytes	1,8 %
Plasmocytes	1,2 %
Normoblastes oxyphiles	0,4 %

On institue :

1° Un traitement anti-infectieux. La malade reçoit : 13.000.000 d'unités de pénicilline en 13 jours, puis 15 grammes d'auréomycine en 9 jours;

2° Une série de 5 transfusions de 300 centimètres cubes chacune.

Après une chute passagère de la température et une amélioration de l'état buccal, la maladie reprend son cours inexorable. Les hémorragies récidivent, la splénomégalie augmente, l'hépatomégalie et l'adénomégalie apparaissent.

Les examens hématologiques montrent une aggravation de l'anémie et une diminution des éléments anormaux.

	21-2-1952	27-2-1952	7-3-1952
Hématies.	3.340.000	2.000.000	1.720.000
Leucocytes.	114.000	64.200	122.600
Polynucléaires neutrophiles	3 %	7 %	
Lymphocytes.		12 %	
Moyens mononucléaires.	6 %		
Monocytes.		17 %	
Monoblastes.	9 %	13 %	
Promonocytes.	82 %	41 %	

La malade quitte l'hôpital, le 8 mars 1952, dans un état désespéré.

Résumé.

Hémopathie maligne ayant évolué durant 5 mois environ et dont le début clinique a été marqué par l'apparition d'un état fébrile et d'une importante asthénie. Au point de vue hématologique, les éléments anormaux circulant dans le sang, et dont le taux est très élevé, présentent les caractères morphologiques des monoblastes. On retrouve, de plus, tous les intermédiaires entre monocyte et monoblaste.

Il s'agit donc d'une leucose aiguë monoblastique (type SCHILLING).

OBSERVATION VI

Mme H..., 47 ans, sans profession, entre à la Clinique médicale de Monsieur le Professeur TAPIE, le 12 décembre 1949 (Salle Dieulafoy), pour état fébrile inexpliqué et

douleurs spléniques intenses chez une leucémie myéloïde évoluant depuis 2 ans. Traitée par radiothérapie, puis par uréthane (1 gr. 50 par jour) depuis juin 1949.

A son entrée dans le Service, elle présente une asthénie marquée, un amaigrissement considérable, une température hectique de type pyohémique, des douleurs violentes à tendance syncopale au niveau de l'hypochondre gauche.

La splénomégalie est très importante, atteignant l'ombilic et la fosse iliaque gauche, très douloureuse à la palpation.

Quelques adénopathies inguinales bilatérales du volume d'une noisette, mobiles, indolores.

Douleurs osseuses, notamment à la pression du sternum.

Le foie est de volume normal, le cœur et les poumons sont normaux.

L'urine ne contient ni sucre, ni albumine.

Examens de laboratoire :

Hémoculture négative.

Examen hématologique :

Hématies	2.660.000
Leucocytes	330.000
Hémoglobine	70 %
Polynucléaires neutrophiles	4,3 %
Polynucléaires éosinophiles	0,3 %
Polynucléaires basophiles	0,6 %
Lymphocytes	0,3 %
Moyens mononucléaires	0,3 %
Monocytes	2 %
Métamyélocytes	9 %
Myélocytes neutrophiles	15,6 %
Myélocytes éosinophiles	1 %
Promyélocytes	0,6 %
Myéloblastes	18,3 %
Hémocytoblastes	7,3 %

Un traitement anti-infectieux est institué. La malade reçoit 2.300.000 unités de pénicilline en 3 jours et ultérieurement 1 gr. 50 de streptomycine.

On a envisagé un traitement par transfusions, mais l'état de la malade s'est rapidement aggravé.

La dyspnée est très importante et les crises douloureuses spléniques de plus en plus intenses et prolongées. La splénomégalie s'est accrue. La malade succombe le 16 décembre 1949.

Résumé.

Aggravation brusque de l'état général, avec température et douleurs spléniques chez une malade traitée depuis deux ans pour leucémie myéloïde. Au point de vue hématologique, la formule sanguine montre toutes les cellules de la lignée myéloïde, avec un pourcentage important de myéloblastes et même la présence à un taux assez élevé de cellules souches hémocytoblastiques.

On peut admettre dans ce cas qu'il s'agit d'une poussée aiguë au cours de l'évolution d'une leucémie myéloïde. Il ne semble pas qu'on puisse admettre la possibilité d'une maladie intercurrente précipitant l'évolution de la leucémie myéloïde.

OBSERVATION VII

M. Gaston M..., 62 ans, menuisier, est admis à la Clinique médicale de Monsieur le Professeur Tapie, le 26 avril 1950 (Salle Vaquez), pour mauvais état général et syndrome d'épanchement pleural gauche.

Depuis 4 ans, il présente les manifestations cliniques et hématologiques traduisant l'évolution d'une leucémie lymphoïde chronique. Il a été traité à plusieurs reprises par radiothérapie. Le dernier traitement date du mois de mai 1948.

A son entrée dans le Service, il présente un état fébrile autour de 38°, une asthénie très importante et un teint pâle.

La rate est très augmentée de volume, apparaissant comme une énorme tumeur au niveau du flanc gauche, non douloureuse.

Le foie est légèrement augmenté de volume. On trouve des adénopathies externes généralisées.

L'examen pulmonaire montre un syndrome pleurétique gauche.

Le cœur est normal.

L'urine ne renferme ni sucre, ni albumine.

Examen radiographique : Image d'épanchement pleural de la base gauche.

Hématies	2.446.000
Leucocytes	35.400
Polynucléaires neutrophiles	7,5 %
Lymphocytes	6,5 %
Moyens mononucléaires	0,5 %
Leucoblastes	85 %
Normoblastes	0,5 %

On institue :

1° Un traitement anti-anémique (extraits hépatiques injectables) ;

2° Une série de 5 transfusions de 250 centimètres cubes chacune (purée globulaire pour la première, sang frais pour les quatre autres).

Le 10 mai 1950, apparition d'une angine qui cède au traitement anti-infectieux par les antibiotiques, le malade reçoit 3.000.000 d'unités de pénicilline en 5 jours.

On ne note aucune amélioration clinique, la splénomégalie reste inchangée et devient douloureuse.

Au point de vue hématologique, le 15 mai 1950 :

Hématies	2.200.000
Leucocytes	17.000
Polynucléaires neutrophiles	10 %
Lymphocytes	8 %
Moyens mononucléaires	6 %
Monocytes	1 %
Leucoblastes	75 %

Une formule faite le 27 mai 1950, montre :

Hématies	2.560.000
Leucocytes	31.600

Il quitte l'hôpital le 30 mai 1950.

Résumé.

Observation d'un malade traité depuis 4 ans pour leucémie lymphoïde et qui vient pour syndrome d'épanchement pleural gauche avec mauvais état général.

L'examen hématologique montre une formule de leucose aiguë avec un pourcentage très élevé des cellules anormales. Celles-ci, au point de vue morphologique, ont été classées dans la catégorie des cellules indifférenciées ou leucoblastiques.

Cependant, on peut admettre, étant donné les antécédents, qu'il s'agit d'une poussée de leucose aiguë au cours d'une leucémie lymphoïde.

OBSERVATION VIII

Mme X..., âgée de 51 ans, est admise à la Clinique médicale de Monsieur le Professeur Tapie, en mai 1951 (Salle Dieulafoy), pour une angine persistante avec anémie.

Depuis un mois, elle présente un état fébrile à 39°, avec anorexie, amaigrissement et ulcérations au niveau du pharynx.

L'hémoculture et les sérodiagnostics pratiqués sont négatifs.

Un diabète a été découvert chez cette malade par un examen systématique au cours d'un eczéma, il y a 4 à 5 ans.

Jusqu'à son hospitalisation, on a appliqué la pénicilline et la streptomycine sans, semble-t-il, beaucoup d'influence sur le syndrome infectieux. D'une façon irrégulière et, semble-t-il, peu importante, on a associé des badigeonnages aux sulfamides.

A l'examen, la malade nous apparaît très fatiguée, avec une pâleur jaunâtre. Elle se plaint de céphalées intenses, sa température est à 38°5. L'examen bucco-pharyngé montre une angine rouge avec des ulcérations buccales et une escarre au niveau du palais.

L'haleine est très fétide. Il n'y a pas d'hémorragies.

Le foie et la rate sont normaux.

On ne constate pas d'adénopathies.

Examen hématologique :

Hématies	1.340.000
Leucocytes	400
Plaquettes	32.000
Polynucléaires	24 %
Lymphocytes	40 %
Monocytes	36 %

On traite la malade par la pénicilline, la streptomycine pendant 8 jours, l'auréomycine ensuite et des transfusions (31 de 200 centimètres cubes chacune) associées à la vitamine B 12.

L'état général s'améliore assez vite.

Les hématies passent de : 1.340.000 à 2.860.000 au bout d'un mois et à 3.780.000 au bout de deux mois.

Le chiffre des leucocytes subit une amélioration moins rapide. Cependant, de 400 au début du traitement, ils passent à 1.200 en trois mois et le pourcentage des polynucléaires s'élevait parallèlement de 21 à 42 %.

Mais deux mois plus tard, la malade revenait avec un état général très altéré, des douleurs précordiales intenses et une température très élevée.

Examen hématologique :

Hématies	3.700.000
Leucocytes	1.000
Polynucléaires	15 %
Lymphocytes	61 %
Monocytes	7 %
Myélocytes	1 %
Cellules à protoplasme basophile et noyau nucléolé	16 %

La moelle sternale révèle une formule de leucémie aiguë.

Proérytroblastes	0,3 %
Erytroblastes basophiles	0,7 %
Normoblastes	24 %
Leucoblastes	3,7 %
Paramyéloblastes	58,3 %
Myélocytes	1,3 %
Myélocytes éosinophiles	0,7 %
Métamyélocytes	1,3 %
Polynucléaires neutrophiles	0,3 %
Lymphocytes	5,4 %

La malade a été emportée mourante par la famille.

Résumé.

Il s'agit d'un syndrome agranulocytaire consécutif à une angine bucco-pharyngée.

L'état très alarmant des premiers jours s'est amélioré de manière nette sous l'influence de très nombreuses transfusions. L'issue fatale n'a pourtant pu être évitée et l'on a constaté à la dernière phase de l'évolution une leucose aiguë.

Il ne semble pas que l'on puisse soulever l'hypothèse d'une cryptoleucémie à masque agranulocytaire révélée seulement aux tout derniers moments. Il semble plus logique d'admettre que l'épuisement des fonctions hématopoiétiques de la moelle osseuse peut aboutir finalement, soit à une aplasie irréversible, soit à une leucose aiguë terminale.

CONCLUSIONS

L'étude analytique de 34 observations de leucoses malignes de l'adulte recueillies depuis 1947 dans le service de Clinique médicale de Monsieur le Professeur TAPIE et examinées dans des conditions comparables au double point de vue hématologique et clinique, nous autorise à tirer les conclusions suivantes :

La leucose aiguë est une affection relativement fréquente, atteignant plus souvent l'homme que la femme et présentant *chez l'adulte* un maximum de fréquence autour de la cinquantaine. Elle présente une recrudescence au printemps et en été.

Au point de vue clinique, son début, en général insidieux, est très polymorphe. L'asthénie, la pâleur, l'état fébrile et la splénomégalie sont les signes les plus constants des leucoses aiguës primitives.

Dans les leucoses aiguës secondaires à une leucémie myéloïde, l'augmentation brusque de la splénomégalie qui devient en même temps douloureuse, est un signe capital.

Au point de vue hématologique, deux signes sont constants : l'anémie très importante et la neutropénie.

L'hyperleucocytose sanguine est d'intensité moyenne en général, sauf dans les leucoses aiguës secondaires à une leucémie myéloïde où elle est le plus souvent considérable.

La leucopénie nous a paru constante dans les formes à différenciation lymphoblastique et dans les cas ayant débuté par une agranulocytose.

La leucoblastose sanguine est toujours très importante. Elle ne fait défaut que dans 4 cas sur 34.

La durée d'évolution, malgré le traitement qui a toujours été purement symptomatique, est de 3 mois et demi en moyenne, sauf pour les formes secondaires qui ont toujours évolué de façon suraiguë.

Vu : *Le Président :*
J. Tapie.

Vu : *Le Doyen,*
Pour le Doyen, l'Assesseur :
R. Sorel.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 11 juillet 1952.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :
P. Dottin.

BIBLIOGRAPHIE

1. J. BERNARD. — Maladies du sang et des organes hématopoïétiques, pp. 65-143.

2. CAZAL. — Analyse cytologique des leucémies à cellules atypiques. Utilité de la formule péroxydasique. *Revue d'hématologie*, 1947, t. III, pp. 507-519.

3. M. LAMY et J. MALLARMÉ. — Leucoses Aiguës. *Traité de Médecine*, t. XII.

4. J. MALLARMÉ. — Etude d'ensemble sur les leucoses humaines dites aiguës. *Revue d'hématologie*, 1947, t. II, pp. 60-103.

5. G. MARCHAL. — Leucémies Aiguës. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 13016, B. C.

6. J. OLMER et E. GASCARD. — Essai d'interprétation des leucoses aiguës. *Semaine des Hôpitaux*, 27e année, n° 94, pp. 3771-3782.

7. J. OLMER, Y. POURCINES et G. FARNARIER. — Manifestations rétiniennes des leucoses aiguës. *Semaine des Hôpitaux*, 27e année, n° 94, pp. 3783-3797.

8. J. TAPIE, J. MONNIER, Mlle GONTIER et R. VOISIN. — Leucose aiguë au cours d'une hépatite infectieuse ictérigène. *Concours Médical*, 10 juin 1950, pp. 1905-1907.

9. J. TAPIE, P. FERRET, L. LARENG. — Transfusions sanguines dans les agranulocytoses. *Toulouse Médical*, 1952, n° 53, pp. 19-26.

Imp. FOURNIÉ, 27, boul. Riquet - Toulouse
7-52 - D.L 52-3 — 1080